

## Mitosene関連化合物の合成研究

著者	木川 良雄
号	100
発行年	1979
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15857">http://hdl.handle.net/10097/15857</a>

氏 名（本籍）	き木 かわ よし お雄
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 1 0 0 号
学位授与年月日	昭和 5 5 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）薬学専攻
学 位 論 文 題 目	Mitosene 関連化合物の合成研究

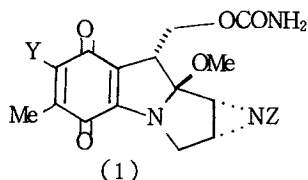
（主 査）

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 加 藤 鉄 三

教授 高 野 誠 一

## 論文内容要旨

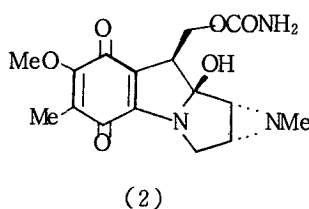
Mitomycin類は秦らにより1955年放線菌の一種 *Streptomyces caespitosus* の培養濾液から抽出された一群の抗生物質であり、強力な抗菌作用と共に抗腫瘍性を示す。これらの構造は1962年WebbらおよびTulinskyらにより下図の如く決定されている。



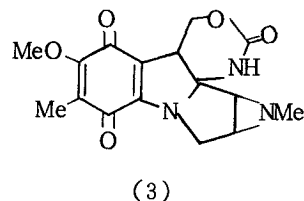
a, Y=OMe, Z=H  
mitomycin A

b, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H  
mitomycin C

c, Y=NH<sub>2</sub>, Z=Me  
porfiromycin



mitomycin B



mitiromycin

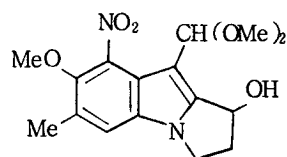
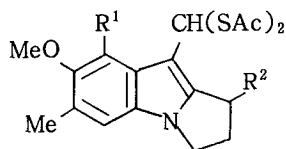
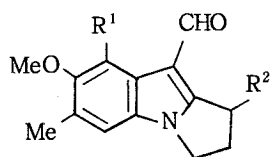
Mitomycin類の合成研究は多くの研究者により精力的に進められ、最近岸らが初めてその全合成に成功した。

著者は本研究において7-methoxy-6-methylpyrrolo[1,2-a]indole systemの9位にformyl基を有する種々の化合物が mitomycin 類合成の重要な中間体となるものと考え、このformyl基を保護する方法、さらに mitomycin 類のCD環部に相当する aziridine 環を有する化合物を合成する方法、および1,2位に apomitomycin 類と同様の置換基を有する pyrrolo[1,2-a]indole systemの合成を以下に述べるようにして検討した。

1) 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole 骨格の C<sub>9</sub>-formyl 基の新 acetal 化反応

Mitomycin類は indole 骨格の全ての部位に置換基または官能基 (aziridine 環, 9a-methoxy または水酸基) をもち、極めて特異な構造を有している。したがって mitomycin類の合成の際には各種置換基または官能基をいかなる操作により導入するかが問題となり、将来 hydroxymethylcarbamoyl 基に変換可能な 1-acetoxy-2,3-dihydro-7-methoxy-6-methyl-8-nitro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-9-carboxaldehyde (4) の9位のformyl基の保護は、この操作上の見地から重要な問題であると考え、本反応を検討した。

すなわち carboxaldehyde 体 (4), (5), (6), (7) および (8) を6規定硫酸の存在下0°または室温にて thioacetic acid と反応させて acetylthiomethyl 化合物 (9), (10), (11), (12), (13) および (14) をそれぞれ高収率で得た。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
(4)	NO <sub>2</sub>	OAc
(5)	NO <sub>2</sub>	H
(6)	H	O=
(7)	H	OAc
(8)	H	H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
(9)	NO <sub>2</sub>	OAc
(10)	NO <sub>2</sub>	SAc
(11)	NO <sub>2</sub>	H
(12)	H	O=
(13)	H	SAc
(14)	H	H

(15)

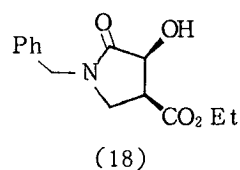
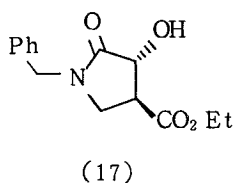
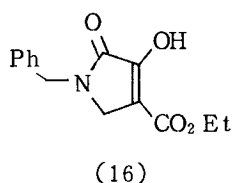
このように著者は pyrrolo [1,2-a] indole-9-carboxaldehyde 誘導体の dithioacetyl 化を緩和かつ容易にしかも高収率で行なうことに成功した。続いて (9) を無水条件下メタノール中ナトリウムメトキシドで室温にて処理し acetal 体 (15) の合成にも成功した。

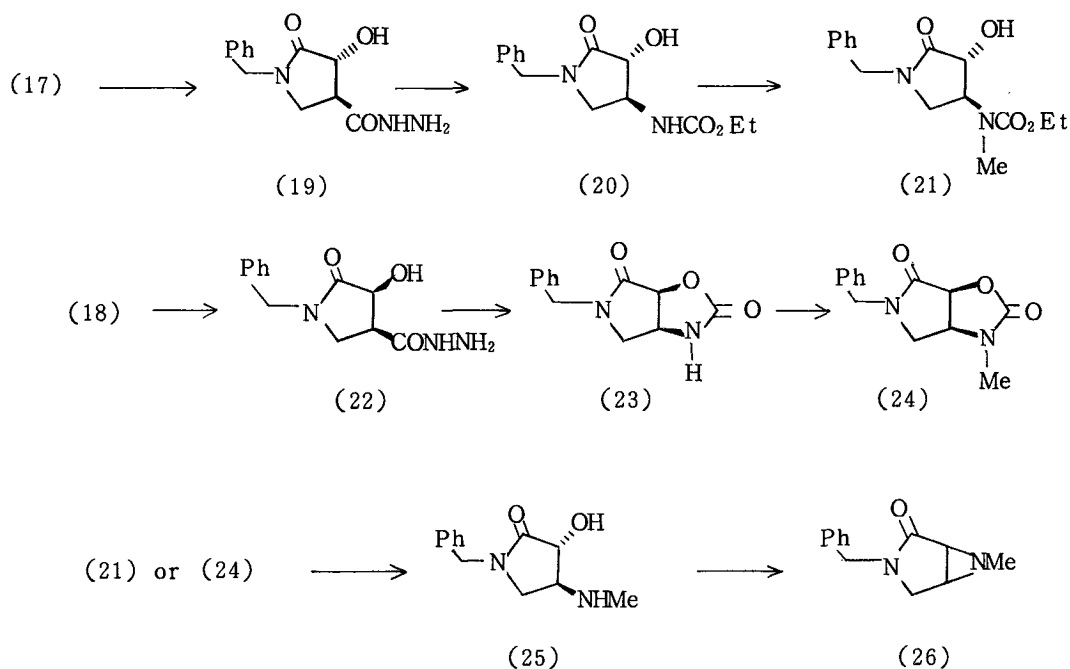
## 2) 3-Benzyl-6-methyl-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexane の合成

従来 aziridine 環合成に関しては数多く報告されているが、これらの方法はいずれも種々の置換基または官能基を有する pyrrolo[1,2-a]indole 体に適用するのは困難であると考えられる。そこで著者は 1,2-*trans*-aminoalcohol 誘導体 (25) より mitomycin 類の CD 環部に相当する aziridine 環を有する標題の化合物 (26) を合成する方法について検討した。

すなわちベンジルアミン、アクリル酸エチルおよびシュウ酸ジエチルより容易に得られる (16) を Zn 末と酢酸にて還元し、pyrrolidine 体 (17) および (18) へ導き、*trans*-pyrrolidine 体 (17) を hydrazide 体 (19) とした後、Curtius 反応に付して urethane 体 (20) とした。

(20) を 3 行程を経て N-methyl 体 (21) へ導いた後、加水分解すると *trans*-1,2-aminoalcohol 体 (25) が得られた。一方 *cis*-pyrrolidine 体 (18) を同様に hydrazide 体 (22) とした後、Curtius 反応に付し pyrrolooxazole 体 (23) へ導き、さらに N-methyl 体 (24) とした後、加水分解し、同一の *trans*-1,2-aminoalcohol 体 (25) を得た。(25) をトリエチルアミンの存在下トリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素にて処理することにより目的とする mitomycin 類の CD 環部に相当する aziridine 体 (26) を合成した。

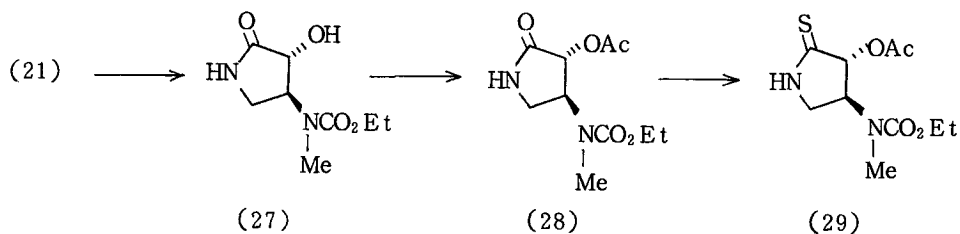


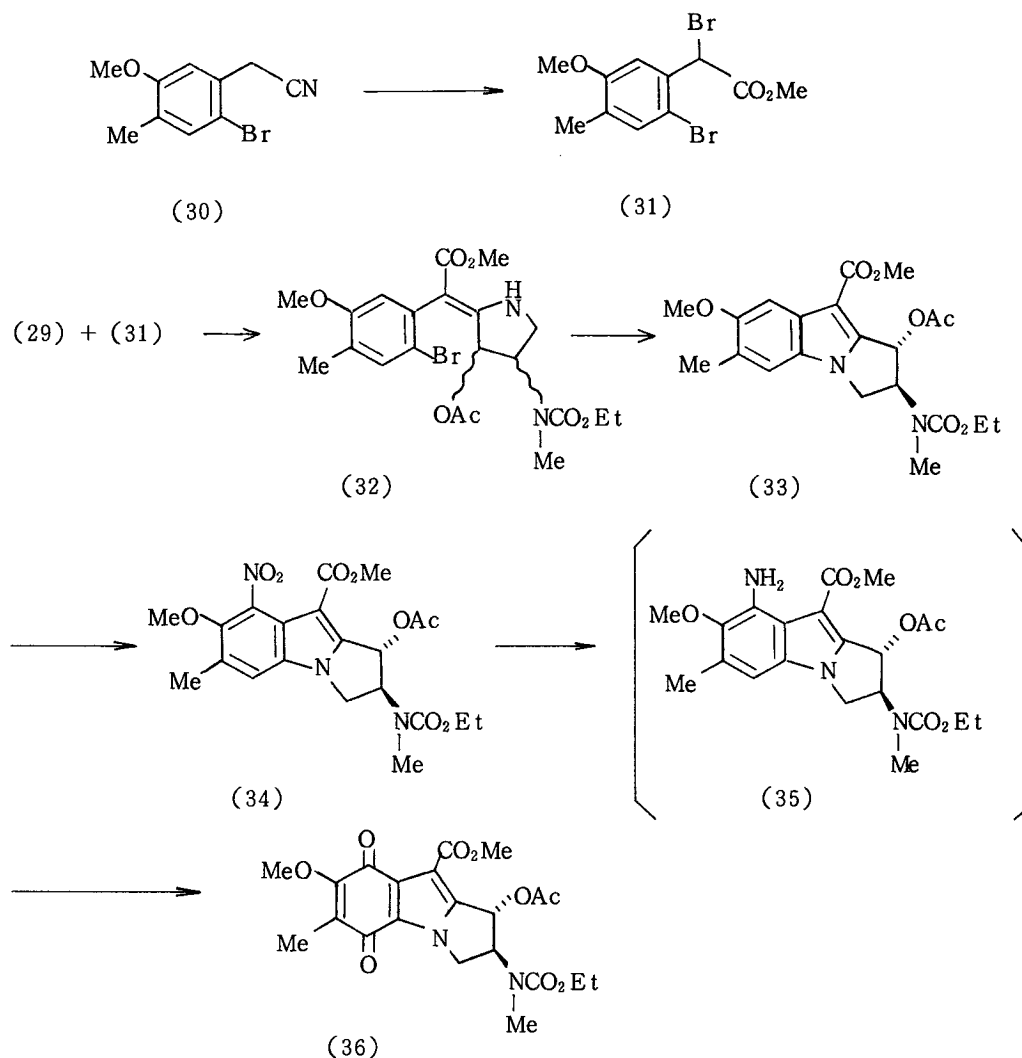


### 3) Apomitomycin 型化合物の合成

1 位に水酸基, 2 位に amino 基を有する apomitomycin type の化合物の合成例が未だ報告されていないことより本化合物を得る有効な方法を開發する目的で実験を進め, 9 位の置換基部分を除き apomitomycin と同様の置換様式をもつ quinone 体 (36) をつぎのように合成した。

すなわち前記 N-methylurethane 体 (21) を脱 benzyl 化反応に付し (27) を經由して acetyl 体 (28) とし, さらに thioamide 体 (29) へと導いた。続いて (29) を nitrile 体 (30) より誘導した dibromide 体 (31) と, 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU) の存在下に, Eschenmoser らにより開發された sulphide condensation 反応に付し, 縮合体 (32) とした。さらに (32) を臭化第 1 銅の存在下水素化ナトリウムで処理し, 閉環体 (33) を得た。(33) を 8-nitro 体 (34) とした後, amino 体 (35) を經由して目的とした quinone 体 (36) を得た。





以上のように著者は種々の置換基をもつ mitosene 類の C9-formyl 基の緩和かつ容易な acetal 化の条件を見出すことにより、将来 mitomycin 類を合成する際に必要となる各種置換基の変換操作に利用できる有用な手段を提供した。

また apomitomycin 類は mitomycin 類と同様に抗菌性を有することが知られていることより、本研究において、各種置換基を有する apomitomycin type の化合物の合成にも適用可能な有用な方法を開発することができ、あわせて apomitomycin 類より mitomycin 類の D 環部に相当する aziridine 環を合成する際に利用できる方法をも見出した。

このように、本研究は mitosene 関連化合物の合成に広く応用可能な方法を提供するものと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

著者はmitomycin類の合成に際し、将来hydroxymethylcarbonyl基に変換可能な2,3-dihydro-7-methoxy-6-methyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-9-carboxaldehyde体のC9-formyl基の保護を目的として、これら化合物を6規定硫酸存在下thioacetic acidと反応させ9-diacetylthiomethyl-2,3-dihydro-7-methoxy-6-methyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole体に導いた。続いてこれらdiacetylthiomethyl化合物をナトリウムメトキシドの存在下無水メタノールで処理し9位のformyl基がacetal基へと変換した2,3-dihydro-1-hydroxy-7-methoxy-9-dimethoxymethyl-6-methyl-8-nitro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole体を得た。

つぎに1-benzyl-4-ethoxycarbonyl-2,3-dioxopyrrolidineより数行程で誘導した(±)-1-benzyl-3 $\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -methylamino-2-oxopyrrolidineをトリフェニルホスフィン、四塩化炭素およびトリエチルアミンで処理することによりmitomycin類のCD環部に相当するaziridine環を有する3-benzyl-6-methyl-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.0]hexaneの合成に成功した。

最後に1位に水酸基、2位にアミノ基を有するapomitomycin typeのquinone体であるmethyl(±)-1 $\alpha$ -acetoxy-2 $\beta$ -(N-ethoxycarbonyl-N-methylamino)-2,3-dihydro-7-methoxy-6-methyl-9,8-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-9-carboxylateを次のように合成した。すなわちtrans-3-acetoxy-4-(N-ethoxycarbonyl-N-methylamino)-2-thiopyrrolidoneとmethyl $\alpha$ -(2-bromo-5-methoxy-4-methylphenyl)acetateを1,5-diazabicyclo[4.5.0]undec-5-eneの存在下縮合させ、methyl(Z)- $\alpha$ -(2-acetoxy-4-(N-ethoxycarbonyl-N-methylamino)pyrrolidin-2-ylidene)- $\alpha$ -(2-bromo-5-methoxy-4-methylphenyl)acetateとし、さらにこれを臭化第一銅の存在下水素化ナトリウムで処理しmethyl(±)-trans-1-acetoxy-2-(N-ethoxycarbonyl-N-methylamino)-2,3-dihydro-7-methoxy-6-methyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-9-carboxylateに導いた。さらに本化合物を8-nitro体を経由して上記quinone体とした。本縮合反応に用いたsulphide condensation反応はapomitomycin type化合物を合成する場合に有効な方法である。

著者は種々の置換基をもつmitosene類のC9-formyl基の緩和かつ容易なacetal化の条件を見出すことにより、将来mitomycin類を合成する際に必要となる各種置換基の変換操作に利用できる有用な手段を提供した。

このように本研究はmitosene関連化合物の合成に広く応用可能な方法を開発したものであり、学位論文として価値あるものと信ずる。